

ВЛИЯНИЕ БИОПЛЕНОЧНЫХ КУЛЬТУР МИКРООРГАНИЗМОВ – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

А.В. Земцова, А.А. Аверченкова, Е.В. Ковалёв, Ю.В. Занько, И.М. Арестова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

В статье представлено проспективное нерандомизированное клиническое исследование 144 беременных во втором и третьем триместрах гестации с генитальной воспалительной патологией, у 88 из них - выделены штаммы микроорганизмов, способных к формированию биопленок. Проведена сравнительная оценка эффективности различных методов лечения беременных с генитальными инфекциями в зависимости от чувствительности и резистентности микроорганизмов – возбудителей воспалительного процесса. Показано, что у пациенток, влагалищная микрофлора которых образует биопленки, проводимая терапия оказывается неэффективной в 60-77% случаев и требует применения повторных курсов системной антибиотикотерапии и противовоспалительных суппозиторий интравагинально. Обоснован выбор оптимального метода лечения пациентов с генитальной воспалительной патологией в зависимости от способности возбудителей заболеваний образовывать биопленки.

Ключевые слова: биопленки, беременность, вагинит, лечение.

INFLUENCE OF BIOFILM CULTURES OF MICROORGANISMS - GENITAL INFECTIONS AGENTS ON THE EFFICIENCY OF ANTIBACTERIAL THERAPY

A.V. Zemtsova, A.A. Averchenkova, E.V. Kovalev, Y.V. Zanko, I.M. Arestova

Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

Abstract

The article presents a prospective non-randomized clinical study of 144 pregnant women in the second and third trimesters of gestation with genital inflammatory pathology, 88 of them have identified strains of microorganisms capable of forming biofilms. A comparative evaluation of the effectiveness of various methods of treatment of pregnant women with genital infections, depending on the sensitivity and resistance of microorganisms that cause inflammatory process, has been carried out. It is shown that in patients whose vaginal microflora forms biofilms, the therapy performed is ineffective in 60-77% of cases and requires the use of repeated courses of systemic antibiotic therapy and intravaginal anti-inflammatory suppositories. The choice of the optimum method of treatment of patients with genital inflammatory pathology, depending on the ability of pathogens to form biofilms is substantiated.

Key words: biofilms, pregnancy, vaginitis, treatment.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Воспалительные заболевания половых путей являются актуальной проблемой современной гинекологии, так как вызывают разнообразные нарушения репродуктивного здоровья и способствуют снижению качества жизни женщины. За последние годы во всем мире зафиксирован рост числа воспалительных заболеваний женских половых органов на 13-25%, что, вероятно, обусловлено стертым характером клинической картины, более тяжелым и длительным течением заболевания, частым рецидивированием, развитием восходящей инфекции [1].

Проблема усугубляется тем, что возбудители заболеваний являются участниками сложных патологических биоценозов с ассоциированной флорой, включающей грибы, трихомонады, хламидии, условно-патогенные аэробные, анаэробные и другие микроорганизмы [2]. Актуальность проблемы связана еще и с устойчивостью

ряда микроорганизмов к широкому спектру антибактериальных препаратов и способностью формировать биопленки, которые в 1000 раз менее чувствительны к воздействию антибиотиков, нежели свободноживущие (планктонные) культуры [3]. Биопленки состоят из микробных клеток и связанного с ними внеклеточного матрикса собственной генерации, состоящего из полисахаридов, белков и ДНК, и являются формой микробных сообществ, фиксированных на различных абиотических и биотических поверхностях [4].

При ослаблении иммунной системы в ходе какого-либо патологического процесса и осуществлении медицинского вмешательства в организм человека может произойти возникновение вторичных инфекций, вызванных бактериями, поступающими из окружающей среды, или нормальной микрофлорой человека. При этом биопленки могут служить как фактором, непосредственно связанным с проникновением инфекции, так и резервуаром для патогенных микроорганизмов,

«перевалочной базой» при колонизации органа или системы органов, являясь одним из патогенетических факторов формирования хронических инфекционных процессов [5, 6].

В литературе отмечается различная распространенность инфекций половых путей у пациентов в репродуктивном возрасте – от 5 до 24% [7]. Частота аэробного вагинита (АВ) при беременности составляет 3-10% [8]. Специфический гормональный фон во время беременности обладает протективным действием, что обуславливает стертую клиническую картину заболевания. J. Zodzika et al. (2011) обследовали 139 беременных, при этом только у 1 пациента отмечались выраженные проявления АВ, умеренно выраженное (подострое) течение заболевания зафиксировано у 10% пациентов, что было сопоставимо с частотой бактериального вагиноза (БВ) (9,4%) в обследованной когорте [9]. Карапетян с соавторами показали, что частота АВ у беременных равна 21,4%, при этом основными возбудителями являлись *Streptococcus B* (62,2%), *Enterococcus faecalis* (48,7%) и *E. coli* (40,5%) как изолированно, так и в ассоциации [10].

Бесспорно, что эффективная терапия вагинитов представляет сложную для решения задачу. Успешное лечение вагинита зависит от правильной и своевременной постановки диагноза и проведения патогенетически обоснованной терапии.

Антибактериальные препараты являются ключевыми терапевтическими средствами для лечения урогенитальных инфекций. Так как неспецифический вагинит является полиэтиологическим заболеванием, антибактериальный препарат назначается индивидуально в каждом случае.

В соответствии с Международными клиническими рекомендациями по ведению пациенток с АВ необходимо проводить лечение у беременных женщин с преждевременными родами или выкидышами в анамнезе без жалоб и клинических симптомов заболевания, но при наличии результатов микроскопического исследования вагинального отделяемого, свидетельствующего о наличии генитальных воспалительных заболеваний [10].

Дискутабельными остаются вопросы применения антибиотиков для лечения АВ. Рекомендаций по лечению АВ, которые основывались бы на строгой доказательной базе, к настоящему времени не разработано, и все предлагаемые схемы терапии АВ основаны на клиническом опыте экспертов. Антибактериальные препараты для лечения АВ должны быть активны в отношении бактерий кишечной группы и минимально активны против нормальной микрофлоры влагалища. Систематический обзор литературы по ведению пациенток с АВ, проведенный G.S. Tansarli и соавт. (2013), показал, что суппозитории аминогликозидов были эффективны и безопасны для терапии АВ. В более позднем обзоре С. Nan и соавт. (2015) был сделан вывод, что вагинальные суппозитории, содержащие канамицин эффективны для лечения АВ у небеременных женщин, тогда как местный клиндамицин может применяться у беременных [11].

Местные антибиотики предпочтительно должны быть не абсорбирующимися и активными в отношении

кишечных грамположительных и грамотрицательных аэробов (например, канамицин). Для достижения быстрого облегчения симптомов при тяжелых формах АВ может быть использована пероральная терапия амоксициллином/клавулановой кислотой или моксифлоксацином, хотя, в целом, пероральная терапия для лечения АВ не рекомендуется.

Таким образом, при наличии экзогенной половой инфекции и, в результате этого, формирования эндогенной инфекции, применение антибактериальных средств решает одновременно две задачи:

- 1) воздействие на возбудителя экзогенной половой инфекции;
- 2) воздействие на представителей факультативной части эндогенной микробиоты. Однако, несмотря на широкое применение антибиотиков, частота и тяжесть течения инфекционных заболеваний в гинекологии не имеет тенденций к снижению. Одной из причин этого является возрастание этиологической роли микроорганизмов, резистентных к большинству антибиотиков.

В связи с этим необходимо дальнейшее изучение данных состояний при помощи современных комплексных методов диагностики патологической вагинальной микрофлоры, включающей биопленочные культуры, с последующим проведением патогенетически обоснованной терапии для снижения случаев развития возможных акушерских и гинекологических осложнений.

Целью настоящего исследования явилось определение штаммов микроорганизмов, способных к формированию биопленок, оценка эффективности различных методов лечения беременных с воспалительными процессами половых путей и выбор оптимального метода в зависимости от способности возбудителей заболеваний образовывать биопленки.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено проспективное исследование, включавшее 148 беременных во втором и третьем триместрах гестации с воспалительными заболеваниями влагалища и шейки матки, в том числе 43 пациента (29,0% случаев) – с вульвовагинитом, 55 пациентов (37,2% случаев) – с цервицитом и 50 пациентов (33,8% случаев) – с вульвовагинитом и цервицитом.

Обследование беременных, включенных в исследование, проводилось в соответствии с клиническим протоколом «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь №17 от 19 февраля 2018 г.) и включало изучение жалоб, анамнеза; гинекологический осмотр; микроскопическое исследование материала из цервикального канала и влагалища, окрашенного по Грамму, с целью оценки лейкоцитарной реакции и микрофлоры; бактериологическое исследование посева из влагалища.

Критериями включения в исследование явились: беременность в сроке гестации 22–40 недель, наличие вульвовагинита, информированное согласие пациент-

ки. Диагноз вульвовагинит выставлялся беременным на основании проведенного клинического и лабораторного обследований.

Исследования проводились на базе акушерского отделения учреждения здравоохранения «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», НИЛ УО «ВГМУ», на кафедре клинической микробиологии УО «ВГМУ».

У обследованных беременных изучен видовой состав возбудителей инфекций нижнего отдела половых путей и способность чистых культур выделенных микроорганизмов к биопленкообразованию с использованием современных методов диагностики.

Материал для исследования брали стерильным ватным тампоном из заднего свода влагалища и помещали в пробирку с транспортной средой. Чистую культуру микроорганизма выделяли согласно инструкции по применению №075-0210 «Микробиологические методы исследования биологического материала», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 13.03.2010 [12]. Выделенный штамм переносили на чашку Петри со средой Мюллера-Хинтона и инкубировали при 37°C в течение 24 часов. В асептических условиях с помощью бактериологической петли готовили взвесь на бульоне Мюллера-Хинтона с оптической плотностью 0,5 единиц оптической плотности (на основании данных денситометра или сравнивали со стандартом оптической плотности 0,5 по McFarland), что соответствует конечной концентрации $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл. В лунки полистиролового планшета вносили по 150 мкл полученной взвеси бактерий (на один штамм отводилось 12 лунок ряда). Отрицательным контролем служили лунки с 150 мкл бульона Мюллера-Хинтона без бактерий. Герметично закрытый планшет инкубировали в термостате при 37°C в течение 48 часов. Индикация биопленки производилась спектрофотометрически с помощью окраски раствором кристаллического фиолетового с определением массы микробной биопленки [13]. Степень интенсивности биопленкообразования определяли по оптической плотности биопленки в соответствии с критериями, разработанными S.Stepanovic [14].

Для пересчета единиц оптической плотности в вес микробной биопленки в мкг на одну лунку 96-луночного полистиролового плоскодонного планшета использовали формулу:

$$X = 226,28 \times [E_{\text{оптическая плотность пробы}} - E_{\text{оптическая плотность контроля}}] 1,2755,$$

где X – масса биопленки [9].

Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики с использованием пакетов статистического анализа данных Statistica for Windows 10.0 («StatSoft Inc.», Талса, США, лицензия УО «ВГМУ» sta999k347156–w). Статистическую значимость различий сопоставляемых результатов, полученных в группах, определяли по величине значения p (непараметрический критерий Манна-Уитни, четырехпольная таблица критерия хи-квадрат). Значения считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст обследованных женщин колебался от 19 до 41 года, средний возраст составил $28,8 \pm 5,7$ лет. Во втором триместре беременности были 24 пациента (16,7% случаев), в третьем – 120 пациентов (83,3% случаев).

67 женщин (45,3% случаев) являлись первобеременными первородящими, 16 пациентов (10,8% случаев) – повторнобеременными первородящими, в 65 женщин (43,9% случаев) – повторнобеременными повторнородящими.

Предыдущие беременности завершились неразвивающейся беременностью в сроке до 12 недель у 19 пациентов (12,8% случаев). Искусственное прерывание беременности перенесли 24 женщины (16,2% случаев), самопроизвольный выкидыш имел место у 16 пациентов (10,8% случаев), преждевременные роды – у 5 пациентов (3,4% случаев). У 1 женщины (0,7% случаев) в анамнезе отмечалась внематочная беременность, у 1 (0,7% случаев) – постнатальная смерть новорожденного. Среди гинекологических заболеваний у обследованных женщин наиболее часто отмечалась патология шейки матки: эктопия шейки матки, имевшая место у 51 пациента (34,5% случаев), дисплазия шейки матки I степени – у 2 женщин (1,4% случаев), полип цервикального канала – у 3 пациентов (2,0% случаев).

У 21 (14,2%) беременной в анамнезе имели место секс-трансмиссивные инфекции (хламидиоз, микоплазмоз, трихомониаз, ВПЧ). Пролиферативные процессы (миома матки, эндометриоз, полип эндометрия) отмечались у 25 женщин (16,9% случаев), хронические воспалительные заболевания матки и придатков – у 17 пациентов (11,5% случаев), доброкачественные опухоли яичников и нарушения менструальной функции одинаково часто – у 12 беременных (8,1% случаев), поликистоз яичников – у 6 женщин (4,1% случаев), и аномалии развития матки встречались у 2 пациентов (1,4% случаев).

Следовательно, для пациенток, у которых во время беременности диагностированы воспалительные процессы нижнего отдела половых путей, характерна высокая частота встречаемости гинекологической патологии, что может способствовать снижению адаптивных сил организма и реализации инфекции.

На момент обследования у 37 беременных (25,0% случаев) клинически и лабораторно был диагностирован кольпит, у 61 пациента (41,2% случаев) – цервицит, у 50 женщин (33,8% случаев) – сочетанное воспалительное поражение слизистых влагалища и шейки матки.

Следует отметить, что основными жалобами обследованных пациентов были обильные патологические выделения из половых путей (17,6% случаев), зуд (18,9% случаев) и жжение (26,4% случаев) в области наружных половых органов. Не предъявляли жалоб 37,1% женщин. При физикальном обследовании у 78 пациентов (52,7% случаев) отмечалась гиперемия, у 61 женщины (41,2% случаев) – отечность слизистых оболочек вуль-

вы, влагалища и шейки матки. При проведении микроскопического исследования отделяемого влагалища и цервикального канала у беременных с вульвовагинитом рост количества полиморфноядерных лейкоцитов (более 25 в поле зрения при увеличении $\times 1000$) отмечался во влагалище у 93 обследованных женщин (62,8% случаев) и в цервикальном канале - у 105 пациентов (70,9% случаев); увеличение количества слизи - у 35 пациентов (23,6% случаев). Обращает на себя внимание частое обнаружение у обследованных женщин грамотрицательной бациллярной, грамположительной кокковой или грамвариабельной кокко-бациллярной микрофлоры (54,7% случаев).

У 144 обследованных беременных выделены 176 микроорганизмов: *Escherichia coli* - у 41 женщины (23,3% случаев), *Candida spp* - у 43 пациентов (24,4% случаев), *S. saprophyticus* - у 42 женщин (23,9% случаев), *S. epidermidis* - у 16 беременных (9,1% случаев), *Staphylococcus aureus* - у 22 пациентов (12,5% случаев), *Klebsiella pneumoniae* - у 11 женщин (6,3% случаев), *Proteus mirabilis* - у 1 беременной (0,6% случаев).

Кроме того отмечалось, что у 30 обследованных беременных (20,8% случаев) выделялись ассоциации микроорганизмов, в том числе у 26 женщин (18,1%) - сочетание двух, у 4-х пациентов (2,7% случаев) - трех микроорганизмов.

Способность микроорганизмов к биопленкообразованию была выявлена у 88 беременных (61,1% случаев). При этом биопленки были способны образовывать 108 из 176 исследованных микроорганизмов, что составило 61,4%.

С целью выявления влияния продукции биопленки штаммами микроорганизмов на эффективность терапии воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки у обследованных беременных, нами были проанализированы результаты системной антибактериальной терапии, местной санации влагалища антибактериальными и антисептическими лекарственными средствами (суппозитории, влагалищные ванночки) и комбинированного (системная антибактериальная терапия+местная санация влагалища) лечения пациентов обеих групп.

В I группу вошли 68 женщин, вагинальная микрофлора которых обладала способностью к формированию биопленок, во II группу - 48 пациентов, микрофлора которых такой способностью не обладала. Методы проведенной терапии воспалительных процессов влагалища и шейки матки у обследованных беременных обеих рассматриваемых групп показаны в таблице 1.

Следует отметить, что по методам лечения группы обследованных пациенток статистически значимо не отличались. Системную антибиотикотерапию (макролиды, пенициллины, цефалоспорины 2 и 3 поколений, цефалоспорины совместно с нитроимидазолом) получили 30 пациентов (44,1% случаев) I группы и 19 беременных (39,6% случаев) II группы ($p=0,315$), местную санацию влагалища и шейки матки (суппозитории, влагалищные ванночки) - 18 пациентов (26,5% случаев) и 14 пациентов (29,2% случаев) соответственно ($p=0,361$), комбинированное лечение (системная антибактериальная терапия + местная санация влагалища и шейки матки) - 20 пациентов (29,4% случаев) и 15 пациентов (31,2% случаев) соответственно ($p=0,418$). Антибактериальную терапию все пациенты получали в соответствии с чувствительностью микроорганизмов к антибактериальным лекарственным средствам.

Не отличались группы обследованных пациентов и по назначению системных антибактериальных лекарственных средств. Терапию макролидами (азитромицин, эритромицин) получали 8 женщин (26,7% случаев) I группы и 5 пациентов (26,3% случаев) II группы; пенициллинами (амоксиклав) - 2 беременные (6,7% случаев) I группы и 1 (5,2% случаев) беременная II группы; цефалоспорины 2 поколения (цефутоксим) - 9 женщин (30% случаев) I группы и 4 женщины (21,1% случаев) II группы, цефалоспорины 3 поколения (цефтриаксон, цефотаксим) - 4 женщины (13,3% случаев) и 5 женщин (26,3% случаев) соответственно I и II групп; цефутоксимом совместно с метронидазолом - 7 пациентов (23,3% случаев) и 4 пациента (21,1% случаев) соответственно I и II групп.

Так, в I группе по данным клинко-лабораторного обследования проводимая терапия оказалась неэффективной у 44 пациентов (64,7% случаев), во II группе - у 15 пациентов (31,2% случаев) ($p=0,006$). При этом системная антибиотикотерапия в I группе по данным клинко-лабораторного обследования оказалась неэффективной для 18 женщин (26,5% случаев), во II группе - для 8 женщин (16,7% случаев) ($p>0,05$); местная терапия - у 14 женщин (20,6% случаев) и у 4 женщин (8,3% случаев) в I и II группах соответственно ($p>0,05$); комбинированная терапия для 12 пациентов (17,6% случаев) и для 3 пациентов (6,3% случаев) в I и II группах соответственно ($p>0,05$).

В I группе бактериоскопический и бактериологический контроль после лечения был проведен у 61 женщины (89,7% случаев), во II группе - у 37 женщин (77,1% случаев).

Таблица 1. Методы терапии воспалительных процессов влагалища и шейки матки у пациенток I и II групп

Метод терапии воспалительных процессов влагалища и шейки матки	I группа (n=68)		II группа (n=48)		P
	абс.	%	абс.	%	
Системная антибиотикотерапия	30	44,1	19	39,6	0,315
Местная санация влагалища и шейки матки	18	26,5	14	29,2	0,361
Комбинированное лечение (системная антибиотикотерапия + местная санация влагалища и шейки матки)	20	29,4	15	31,2	0,418

p - вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении с пациентками II группы

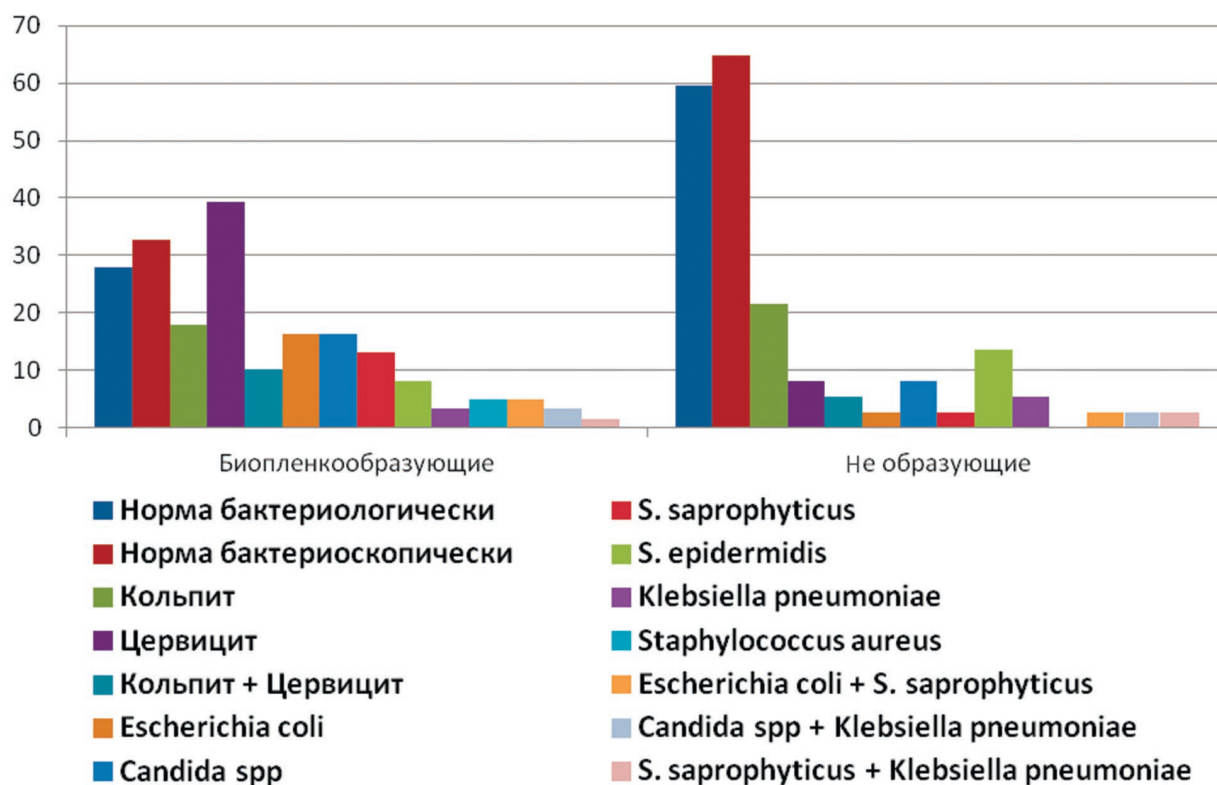


Рисунок 1. Результаты бактериологического контроля после лечения беременных исследуемых групп

Установлено, что у беременных II группы статистически значимо чаще, чем у беременных I группы мазки на флору из цервикального канала и влагалища были в пределах нормы (64,9% и 32,8% соответственно, $p=0,0003$), в посевах из цервикального канала и влагалища отсутствовала микрофлора (59,5% и 27,9% соответственно, $p=0,0004$).

В чистых культурах микроорганизмов после лечения у беременных I группы достоверно чаще, чем у пациенток II группы встречались *Escherichia coli* (16,4% и 2,7% соответственно, $p=0,038$) и *Candida spp* (18,0% и 8,1% соответственно, $p=0,013$) (рисунок 1).

Микробный пейзаж влагалища до и после лечения оставался одинаковым у 19 женщин (31,1% случаев) I группы и у 4 женщин (10,8% случаев) II группы ($p=0,01$). Данные о составе микрофлоры влагалища у пациенток обеих групп после лечения представлены в таблице 2.

По данным бактериологического анализа микроорганизмов, наиболее часто определяемым у женщин I группы после лечения по сравнению с пациентками II группы, является *Candida spp* ($p=0,01$).

Анализируя результаты лечения пациенток обеих групп, можно сделать вывод, что более выраженный клинический эффект наблюдался у беременных с воспалительными заболеваниями нижнего отдела половых путей, чистые культуры микроорганизмов которых не обладают способностью к образованию биопленок, по сравнению с женщинами, чистые культуры микроорганизмов которых обладают такой способностью.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее устойчивыми микробными агентами у беременных, чистые культуры микроорганизмов которых обладают способностью к формированию биопленок, были *Escherichia coli* - в 16,4% случаев, *Candida spp* - 18% случаев ($p<0,05$).
2. В 60-77% случаев проводимая терапия является неэффективной у пациенток, чистые культуры микроорганизмов которых обладают способностью к формированию биопленок ввиду высокой резистентности этих микроорганизмов к антибактериальным препаратам, что требует проведения дальнейших исследований с целью разработки новых схем лечения.
3. У пациенток, чистые культуры микроорганизмов которых обладают способностью к формированию биопленок, наименее эффективной является назначение только местной противовоспалительной терапии, более эффективно у данной когорты пациенток применение комбинированного лечения (системная антибиотикотерапия и противовоспалительные суппозитории интравагинально).

ЛИТЕРАТУРА

1. Марданова, А.М. Биопленки: основные методы исследования: учебно-методическое пособие / Казань: К(П)ФУ, 2016. - 42 с.
2. Баранов, И. И. Экология влагалища и воспалительные забо-

Таблица 2. Состав микрофлоры влагалища у пациенток рассматриваемых групп после лечения

Состав микрофлоры у женщин после лечения	Метод терапии	I группа (n=61)		II группа (n=37)		p
		абс.	%	абс.	%	
Из них: <i>S. saprophyticus</i>	всего	5	8,2	1	0	0,272
<i>S. epidermidis</i>	антибиотикотерапия	3	4,9	0	0	0,295
	комбинированная	0	0	1	2,7	
	местное лечение	2	3,3	0	0	
	всего	1	1,6	2	5,4	
<i>Escherichia coli</i>	антибиотикотерапия	1	1,6	1	2,7	0,873
	комбинированная	0	0	1	2,7	
	местное лечение	0	0	0	0	
	всего	2	3,3	1	2,7	
<i>Candida spp</i>	антибиотикотерапия	0	0	0	0	0,01
	комбинированная	1	1,6	1	2,7	
	местное лечение	1	1,6	0	0	
	всего	8	13,1	0	0	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	антибиотикотерапия	3	4,9	0	0	0,434
	комбинированная	3	4,9	0	0	
	местное лечение	2	3,3	0	0	
	всего	1	1,6	0	0	
<i>Staphylococcus aureus</i>	антибиотикотерапия	1	1,6	0	0	0,266
	комбинированная	0	0	0	0	
	местное лечение	0	0	0	0	
	всего	2	3,3	0	0	
	антибиотикотерапия	1	1,6	0	0	
	комбинированная	1	1,6	0	0	
	местное лечение	0	0	0	0	

p – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении с пациентками II группы

- левания половых органов / И. И. Баранов // Гинекология. - 2010. - Т. 12, №3. - С. 72-75.
- Кисина, В.И. Вагинальные инфекции: клиническое значение и лечение / В.И. Кисина // Эффективная фармакотерапия. Дерматология и дерматокосметология / Москва, 2011. - №1, С. 28-32.
- Кузнецова, В.И. Вопросы диагностики и лечения инфекционных заболеваний влагалища/И.В. Кузнецова // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология/ Москва, 2016. - №1 (14). - С. 25-32.
- Синчихин, С.П. Современные аспекты бактериального вагиноза / С.П. Синчихин, О.Г. Черникова, О.Б. Мамиев // Акушерство и гинекология. - 2013. - №8. - С. 19-24.
- Буданов, П.В. Современные принципы терапии бактериального вагиноза / П.В. Буданов, З.М. Мусаев, А.Г. Асланов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - Москва, 2012. - №2. - С. 11.
- Prevalence and treatment of aerobic vaginitis among non-pregnant women: evaluation of the evidence for an underestimated clinical entity / G. S. Tansarli [et al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. - 2013. - Vol. 32 (8). P. 977-984.
- Vaginal flora alterations and clinical symptoms in low-risk pregnant women / F. Gondo // Gynecol Obstet Invest. - 2011. - Vol. 71 (3). P. 158-162.
- Factors related to elevated vaginal pH in the first trimester of pregnancy / J. Zozdika [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. - 2011. - Vol. 90 (1). - P. 41-46.
- Workowski K. A. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines / K.A. Workowski, S. Berman // 2010. - MMWR Recomm Rep. - 2010. - Vol. 59. P. 1-110.
- Современные аспекты лечения неспецифического вагинита у женщин на этапе прегравидарной подготовки / Д. В. Заславский [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 1. - С. 77.
- Микробиологические методы исследования биологического материала: инструкция по применению №075-0210: утв. МЗ РБ 13.03.2010 г. / Н.Д. Коломиец [и др.]; Белорусский государственный медицинский университет. - Минск: БГМУ, 2010. - 75 с.
- Метод лечения гнойных ран мягких тканей, вызванных возбудителями, способными формировать биопленку: инструкция по применению №076-0714: утв. МЗ РБ 10.09.2014 г. / В. И. Петухов [и др.]; Витеб. гос. мед. ун-т. - Витебск: БГМУ, 2014. - 10 с.
- Stepanovic, S., Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci / S. Stepanovic, D. Vucovic, V. Hola // APMIS. - 2007. - №8 P. 891-899.